

# Amyloid und Amyloidosen

## Definition

*Amyloid* ist eine pathologische fibrilläre Polypeptidaggregation mit einer Cross- $\beta$ -Struktur, die intra- und/oder extrazellulär auftritt. *Amyloidosen* sind durch Amyloidablagerung verursachte Krankheiten.

ICD-10: E85

## Nomenklatur

Die Nomenklatur des Amyloids und der Amyloidosen orientiert sich am Amyloidprotein und wird nach den Empfehlungen des „International Nomenclature Committee on Amyloidosis“ und der Weltgesundheitsorganisation (WHO) mit einem Buchstabencode verschlüsselt [13, 31]. Das Amyloid wird mit dem Anfangsbuchstaben „A“ gekennzeichnet, dem ohne Leertaste die Kennzeichnung des Vorläuferproteins folgt: z. B. ALys. Das „Lys“ steht für das Vorläuferprotein, das sich bei der ALys-Amyloidose von Lysozym ableitet (■ Tab. 1).

## Lokalisation

Amyloid kann in jedem Organ und Gewebetyp gebildet und abgelagert werden. Es werden lokale oder organlimitierte von den systemischen, mehrere Organe betreffenden Formen unterschieden. ■ Tab. 1 weist die lokalen und systemisch auftretenden Amyloidosen aus. Amyloid tritt intra- und extrazellulär auf, und es wird vaskulär und interstitiell abgelagert. Ausgedehnte lokale Ablagerungen imponieren gelegentlich als Tumor. In der klinischen Pathologie zeigt die relative Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Amyloidtypen ein organ- und gewebetypisches Verteilungsmuster.

- In Endomyokardbiopsaten überwiegen die AL- und die ATTR-Amyloid-

dose (in einem Verhältnis von fast 1:1 zueinander), während die AA-Amyloidose hier eine Rarität ist.

- In Leberbiopsaten ist die AL-Amyloidose mit Abstand der am häufigsten gefundene Typ, während ATTR- und AA-Amyloidablagerungen eine Seltenheit darstellen.
- Im Hepatogastrointestinaltrakt überwiegt die AL-Amyloidose im Verhältnis 5:1 zur AA- bzw. ATTR-Amyloidose, die beide dort gleich häufig vorkommen.
- In Nierenbiopsaten sind die AL- und die AA-Amyloidose am häufigsten zu finden in einem Verhältnis von etwa 1,3:1. Darüber hinaus treten in 3–5% der amyloidhaltigen Nierenbiopsate hereditäre Amyloidosen auf (unveröffentlichte Beobachtungen).

## Epidemiologie

Acht von 1 Mio. Menschen erkranken in Nordamerika neu an einer immunglobulinassoziierten (AL-) Amyloidose [8]. Hereditäre Amyloidosen kommen lokal gehäuft vor, z. B. in Portugal, Nordschweden, Arao und Ogawa (Japan), mit einer Prävalenz in Portugal von bis zu 1:1000 Einwohner [27]. Amyloid tritt grundsätzlich in jedem Lebensalter und bei beiden Geschlechtern auf [25]. Männer sind häufiger betroffen als Frauen [5].

## Klinik

Die klinische Symptomatik wird von der Verteilung und der Menge des abgelagerten Amyloids beeinflusst. Das Ausmaß und Verteilungsmuster hängt von der Grunderkrankung, dem Typ des abgelagerten Amyloidproteins und dem Krankheitsstadium ab (■ Tab. 1). Die verschiedenen Amyloidosen weisen eine

sehr variable oft unspezifische Klinik auf und können leicht übersehen werden (s. hierzu auch die Beiträge in diesem Themenheft zur AA- und AL-Amyloidose). Amyloid wird nicht selten ohne vorausgehenden klinischen Verdacht erstmals vom Pathologen diagnostiziert. Eine bestimmte Konstellation klinischer Symptome kann zum Verdacht auf das Vorliegen einer Amyloidose führen. Zu den häufigen Amyloid-assoziierten klinischen Symptomen zählen die Proteinurie, das nephrotische Syndrom und die Niereninsuffizienz. Weitere wichtige klinische Manifestationen sind das Karpaltunnelsyndrom, die Polyneuropathie, Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen [25].

## Ätiopathogenese

Die Ätiopathogenese des Amyloids und der Amyloidose ist multifaktoriell und weist bei den einzelnen Amyloidproteinen Besonderheiten auf. Die folgenden Faktoren beeinflussen die Entstehung und Persistenz des Amyloids [22]:

- die Primär- und Sekundärstruktur des Vorläuferproteins,
- Keimbahnmutationen,
- Polymorphismen nichtamyloidogener Proteine,
- eine pathologisch erhöhte lokale oder systemische Konzentration des Vorläuferproteins,
- die Anwesenheit eines Nidus,
- modifizierte Proteolyse des Vorläuferproteins und
- verzögerter Abbau des Amyloids.

Die Amyloidosen zählen zum Formenkreis der konformationellen Krankheiten, denen eine Aggregation pathologisch gefalteter Proteine und Peptide zugrunde liegt. Diese wird auf eine verringerte Faltungstabilität des Proteins/Peptids und

dessen gesteigerte Neigung, mehr als einen Konformationszustand einzunehmen, zurückgeführt [4, 22]. Proteine und Peptide mit hoher Faltungsstabilität und schneller Proteinfaltungskinetik weisen eine geringere Aggregationsneigung auf. Die Faltungseigenschaften werden durch die Primär-, Sekundär- und Tertiärstruktur bestimmt. Die Primärstruktur hängt von der genomisch hinterlegten Aminosäuresequenz und der Aktivität von Proteasen ab. Die Protein- und Peptidfaltung wird von zahlreichen verschiedenen Zell- und Gewebestandteilen (*Chaperonen*, Protein- und Salzgehalt, pH-Wert u. a. m.) beeinflusst.

Die Bildung von Amyloid verläuft zweiphasig. Nach einer langsamen Nukleationsphase, in der die ersten Aggregate gebildet werden, folgt eine schnelle Extensionsphase der Fibrillen. Die Nukleationsphase kann durch die Zugabe eines Nidus erheblich verkürzt werden. Die orale oder intravenöse Gabe eines extern hergestellten Nidus kann bei entsprechender Empfänglichkeit des Organismus (z. B. bei Vorherrschen einer chronischen Entzündung) rasch zur Bildung von Amyloid führen. Im Tiermodell ist die Transmissivität der Amyloidose mehrfach, eindeutig und bei verschiedenen Warmblütern gezeigt worden, u. a. durch intravenöse Applikation von Seide (mit hohem Cross- $\beta$ -Faltblattanteil; [15]), Amyloidfibrillen [20, 21], amyloidhaltigen Monozyten [29] und

orale Gabe amyloidhaltiger Gänseleberpaste [28].

Bei Menschen sind hierfür noch keine direkten Belege gefunden worden. Allerdings gibt es Hinweise, dass eine in Regression befindliche AA-Amyloidose bei Rekurrenz der chronisch-entzündlichen Grunderkrankung eine nahezu explosionsartige Progression zeigen kann (P. Hawkins, persönliche Mitteilung). Diese entspricht der exponentiellen Extensionsphase der Amyloidbildung (s. oben) und lässt einen *In-vivo*-Niduseffekt der bereits vorliegenden Amyloidfibrillen vermuten.

Bislang wurden mehr als 29 verschiedene autologe, physiologische Proteine und Peptide identifiziert, die beim Menschen Amyloid bilden können. Diese Proteine und Peptide unterscheiden sich in ihrer Syntheseort, ihrer Primär-, Sekundär- und Tertiärstruktur, ihrer physiologischen Funktion und in ihrem Stoffwechsel. Ihr einziger gemeinsamer Nenner ist die Fähigkeit, *in vivo* Amyloid zu bilden.

### In-vivo-Zusammensetzung des Amyloids

*In vivo* gebildetes Amyloid unterscheidet sich von den *in vitro* hergestellten Polypeptidaggregaten mit einer Cross- $\beta$ -Struktur (s. Beitrag von Meinhardt und Fändrich). Alle extrazellulär auftretenden Amyloide des Menschen weisen außer

dem Amyloidprotein noch die Amyloid-P-Komponente, hochsulfatierte Glykosaminoglykane und Proteoglykane auf. Die Amyloid-P-Komponente ist ein Pentamer und identisch mit der Serum-Amyloid-P-Komponente. Es weist eine hohe Homologie mit dem C-reaktiven Protein auf und findet sich als physiologischer Bestandteil der elastischen Membranen. Die Zusammensetzung der hochsulfatierten Glykosaminoglykane und Proteoglykane variiert im Amyloid. Die Glykosaminoglykane können mit der Alzianblau-Färbung nachgewiesen werden. Die Amyloid-P-Komponente ist diagnostisch relevant und unterscheidet die Amyloide von den Immunglobulinleicht- und -schwerkettenablagerungskrankheiten. Den Glykosaminoglykanen und Proteoglykanen fällt in der klinischen Pathologie bislang keine diagnostische oder prognostische Bedeutung zu.

Außerdem können im Amyloid noch andere Zell- und Gewebestandteile und partiell aus dem Serum stammende Proteine vorliegen, die einerseits diagnostisch hilfreich sein können, andererseits aber auch die immunhistologische Klassifikation des Amyloids erschweren (s. unten). Teilweise haben sie eine ätiopathogenetische Bedeutung bei der Entstehung und dem Abbau des Amyloids [22].

Hier steht eine Anzeige.

**Tab. 1** Humane Amyloidproteine und ihre Vorläuferproteine. Die Nomenklatur folgt den Empfehlungen des „International Nomenclature Committee on Amyloidosis“ und der Weltgesundheitsorganisation [13, 31]

Amyloidprotein	Vorläuferprotein/Genmutation	Systemisch (S) oder lokal (L)	Amyloidose/Grunderkrankung
AL	Immunglobulinleichtkette	S, L	Multiples Myelom, primäre AL-Amyloidose
AH	Immunglobulinschwerkette	S, L	Multiples Myelom, primäre AL-Amyloidose
ATTR	Transthyretin	S	Familiäre Amyloidpolyneuropathie (portugiesischer Typ), senile kardiovaskuläre Amyloidose
A $\beta_2$ M	$\beta_2$ -Mikroglobulin	S	Chronische Hämodialyse, Gelenke
AA	Serum-Amyloid A	S	Sekundär, reaktiv
AApoAI	Apolipoprotein A-I	S, L	Hereditäre systemische Amyloidose, Arteriosklerose <sup>a</sup>
AApoAII	Apolipoprotein A-II	S	Hereditäre renale Amyloidose
AApoAIV	Apolipoprotein A-IV	S	Sporadisch, alterskorreliert
AGel	Gelsolin	S	Familiäre Amyloidpolyneuropathie (finnischer Typ), gittrige Hornhautdystrophie
ALys	Lysozym	S	Familiäre viszerale Amyloidose
AFib	Fibrinogen $\alpha$ -Kette	S	Hereditäre systemische Amyloidose
ACys	Cystatin C	S	Familiäre Amyloidose (Island-Typ)
ABri	ABriPP (oder Bri-L) <sup>b</sup>	S	Familiäre Demenz (britischer Typ)
ADan	ADanPP (oder Bri-D) <sup>b</sup>	L	Heredopathia ophthalmo-oto-encephalica (dänischer Typ)
A $\beta$	A $\beta$ -Vorläuferprotein (A $\beta$ PP)	L	Senile Demenz vom Alzheimer-Typ, Down-Syndrom, Amyloidangiopathie
APrP	Prionprotein	L	Spongiforme Enzephalopathie
ACal	(Pro)Calcitonin	L	Medulläres Schilddrüsenkarzinom
AIAPP	Inselamyloid-Polypeptid	L	Langerhans-Inseln (Diabetes mellitus), Insulinom
AANF	Atrionatriuretisches Peptid	L	Herzvorhof, Vorhofflimmern
APro	Prolaktin	L	Hypophyse, Hypophysenadenome
AIns	Insulin	L	Iatrogen
AMed	Lactadherin	L	Amyloid der Aortenmedia
AKer	TGBI, Keratoepithelin	L	Gittrige Hornhautdystrophie der Kornea
ALac	Lactoferrin	L	Korneales Amyloid (Trichiasis)
ATbn <sup>c</sup>	TROP2	L	Familiäre subepitheliale Amyloidose der Kornea
ATbn <sup>c</sup>	Dysferlin	L	Hereditäre Gliedergürteldystrophie
ATbn <sup>c</sup>	Oncostatin M	L	Hereditäre, kutan limitierte Amyloidose
AOaaP	Odontogenes Ameloblast-assoziiertes Protein	L	Odontogener Tumor
ASemI	Semenogilin I	L	Samenblase
ATau	Tau-Protein	L	Hirn

<sup>a</sup> Nichthereditäres Amyloid mit Ablagerung des Wildtyp-Proteins.

<sup>b</sup> Das Amyloidprotein leitet sich vom selben Gen ab. Unterschiedliche Mutationen kodieren verschiedene Amyloidproteine, die sich am C-terminalen Ende um 12 Aminosäuren voneinander unterscheiden. <sup>c</sup> Tbn: zu benennendes Amyloidprotein. Für diese Amyloidosen sind vom Nomenklaturkomitee noch keine Abkürzungen vergeben worden.

## Morphologie

### Makroskopie

Bei entsprechender Ausdehnung ist die Amyloidose durch einen Verlust der Elastizität des Gewebes, steife, wächserne, manchmal auch speckige Schnittfläche und erhöhte Brüchigkeit charakterisiert. Ein Befall der weißen Milzpulpa führt zum Bild der „Sagomilz“ und ein homogener Milzbefall mit Betonung der roten Pulpa zum Aspekt der „Schinkenmilz“. Kutane Manifestationen gehen mit Einblutungen einher. Ein Befall der Zunge führt zur Makroglossie mit Zahnabdrücken an den Zungenaußenkanten. Viszerale Amyloidosen können mit Organrupturen und Hämorrhagien einhergehen. Ein ausgedehnter Befall der Schilddrüse wird als *Amyloidstruma* bezeichnet.

### Mikroskopie

■ **Abb. 2 a, b).** Kleine und diskrete Amyloidablagerungen sind im HE-gefärbten Schnitt nicht oder nur schwer zu erkennen. In der Kongorotfärbung findet sich polarisationsoptisch eine anormale (unregelmäßige) Polarisationsfarbe (■ **Abb. 3 a–d).** Dabei muss sich das Präparat zwischen dem Polarisator (Polarisationsfilter zwischen Lichtquelle und Objektträger) und dem Analysator (Polarisationsfilter zwischen Objektträger und Beobachter), die in einem rechten Winkel gekreuzt zueinander ausgerichtet sind, befinden. Nur wenn gekreuzter Polarisator und Analysator ein einwandfreies Dunkelfeld erzeugen und die Lichtquelle auf maximale Helligkeit eingestellt ist, lassen sich kleinste Mengen Amyloid erkennen. Ein leichtes Spiel des Polarisators oder Analysators im spitzen Winkel kann den amyloidtypischen Farbumschlag leichter sichtbar machen (■ **Abb. 3 a–d).** Auch eine Rotation des Objektträgers erleichtert manchmal den Nachweis diskreter Amyloidablagerungen. Je nach Färbeprotokoll variieren die anomalen Polarisationsfarben zwischen orange-gelb-rötlich und grünlich-türkisfarben-bläulich [10, 11]. Fluoreszenzmikroskopisch leuchtet Amyloid bei Einsatz des FITC-Filters kräftig orange auf und hebt sich gut vom Hintergrund ab.

C. Röcken · M. Eriksson  
**Amyloid und Amyloidosen****Zusammenfassung**

Amyloid ist eine pathologische fibrilläre Polypeptidaggregation mit einer Cross- $\beta$ -Struktur, die intra- und/oder extrazellulär auftritt. Amyloidosen sind durch Amyloidablagerungen verursachte Krankheiten, die sich zerebral und extrazerebral manifestieren können. Über 29 verschiedene Proteine können Amyloid bilden. Die polarisationsoptische Auswertung des kongorotgefärbten Schnittpräparats ist der Goldstandard für den Nachweis des Amyloids, das anschließend klassifiziert werden muss. Inzwischen sind auch molekularpathologische Zusatzuntersuchungen ein fester Bestandteil der klinisch-pathologischen Amyloiddiagnostik geworden und haben in Deutschland zur Identifikation zahlreicher hereditärer Amyloidosen geführt. Eine genaue Klassifikation des Amyloids und der Amyloidose ist für die Prognoseabschätzung und Therapieplanung unverzichtbar.

**Schlüsselwörter**

Amyloid · Amyloidose · Immunhistologie · Molekularpathologie

**Amyloid and amyloidoses****Abstract**

Amyloid is a pathologic fibrillar aggregation of polypeptides in a cross- $\beta$ -sheet conformation. Amyloidoses are caused by the deposition of amyloid and may occur as cerebral and extracerebral disease. More than 29 different amyloid proteins have been identified. Analysis of a Congo red-stained tissue section by polarization microscopy is the gold standard for diagnosing amyloid. Subsequent classification of the amyloid is mandatory and is increasingly supported by molecular biological analyses. In Germany, this recently led to the discovery of several hereditary amyloid diseases. The correct classification of amyloid is of paramount importance. This helps to assess the prognosis and plan patient treatment.

**Keywords**

Amyloid · Amyloidosis · Immunohistochemistry · Molecular biology

Die verschiedenen Amyloidtypen weisen ein uneinheitliches Färbe- und Polarisationsverhalten auf. Die AA-Amyloidose und viele hereditäre Amyloidosen haben eine kräftige, manchmal stark leuchtende Polarisationsfarbe. Die AL-Amyloidosen schwanken zwischen kräftig leuchtender bis eher matter schwachgrüner Polarisationsfarbe, die leicht übersehen oder fehlinterpretiert werden kann. Die Brillanz der Polarisationsfarben wechselt auch bei der ATTR-Amyloidose. Die senile kardiovaskuläre ATTR-Amyloidose und die „late-onset“ (>60. Lebensjahr) hereditäre ATTR<sub>V30M</sub>-Amyloidose mit Ablagerungen fragmentierten Transthyretins sind nur schwach kongophil mit eher blasser Polarisationsfarbe. Die „early onset“ (etwa 30. Lebensjahr) hereditäre ATTR<sub>V30M</sub>-Amyloidose mit Ablagerungen des nichttrunkierten Transthyretins weist eine kräftige, glitzernde Polarisationsfarbe auf [2, 12].

Zurzeit laufen mehrere Studien, die darauf abzielen, die Kongorotfärbung durch alternative Methoden zu verbessern oder zu ersetzen. Hierzu zählen der Einsatz konformationeller Antikörper und konjugierter Polymere. Sie sind jedoch bislang noch nicht in der Routinediagnostik validiert worden.

**Elektronenmikroskopie**

Elektronenmikroskopisch liegen nicht-verzweigte etwa 10 nm durchmessende Fibrillen variabler Länge vor.

**Diagnostik**

Amyloid kann bislang nur histologisch oder elektronenmikroskopisch diagnostiziert werden. Kein klinischer, serologischer oder radiologischer Test ersetzt die histologische Untersuchung einer Gewebeprobe. Die Kongorotfärbung ist der Goldstandard für den Nachweis des Amyloids. Puchtler's Kongorotfärbung in Verbindung mit der Polarisationsmikroskopie ist spezifisch für den Nachweis des Amyloids [23], allerdings mit begrenzter Sensitivität. Kleinste Amyloidablagerungen können übersehen werden. Durch Anfertigen dickerer Paraffinschnitte lässt sich die Sensitivität steigern (5–10  $\mu$ m anstatt der 2–5  $\mu$ m dicken Schnitte). Darüber hinaus können kongorotgefärbte Schnitt-

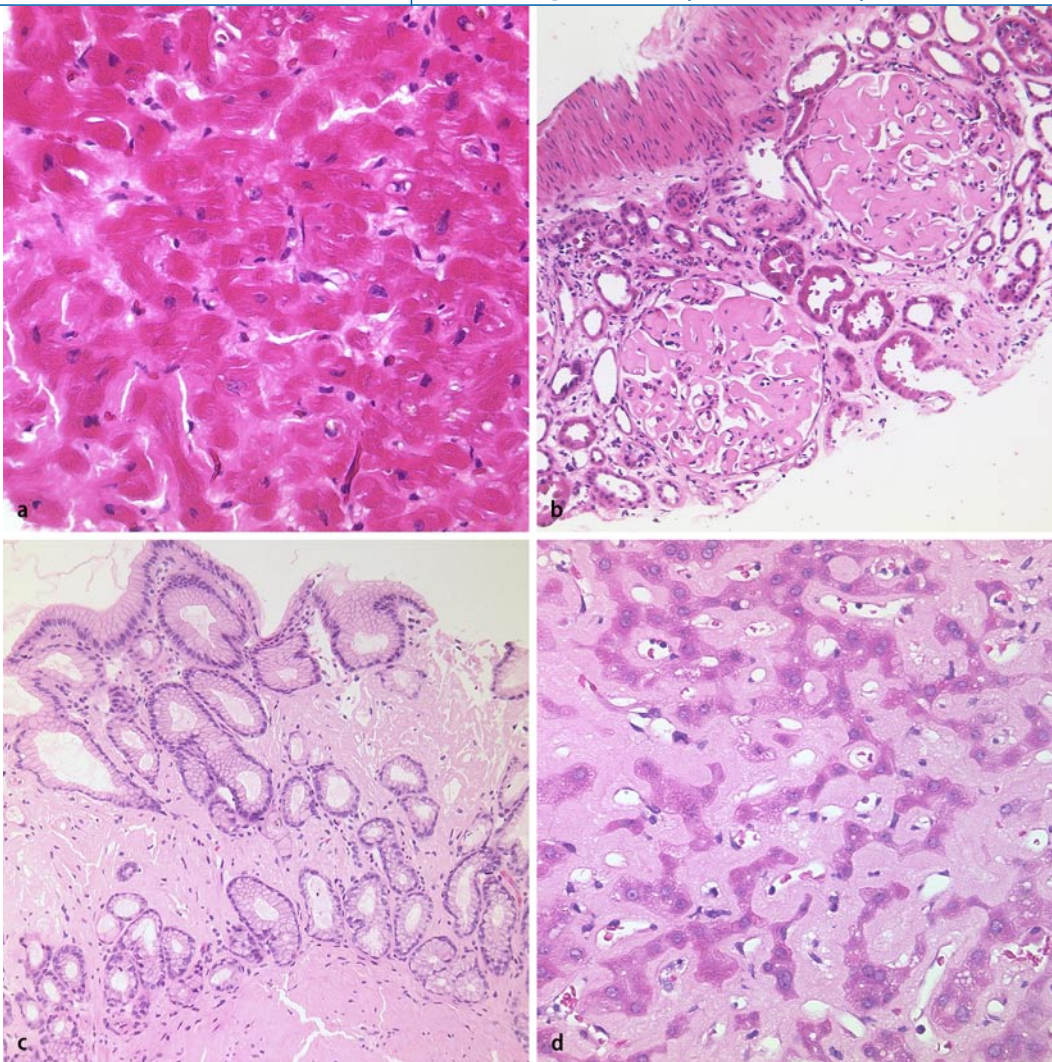
präparate fluoreszenzmikroskopisch ausgewertet werden, wodurch kleine und diskrete Amyloidablagerungen leichter nachweisbar sind [19]. Die Fluoreszenz ist jedoch nicht spezifisch, und eine anomale Polarisationsfarbe muss anschließend im polarisierten Licht gesucht werden.

Bei Vorliegen einer Amyloidose besteht bei Probenahme aus dem symptomatischen Gewebe oder Organ (z. B. Niere oder Herz) die höchste Wahrscheinlichkeit, einen positiven Amyloidnachweis führen zu können. Allerdings bieten sich Alternativen dazu an, wie z. B. die Fettgewebsbiopsie und Biopsate aus dem oberen und unteren Gastrointestinaltrakt [25]. Die Sensitivität der gewählten Methode hängt vom Amyloidtyp, dem Stadium der Erkrankung und der Erfahrung des Probennehmers ab [25]. Biopsate des oberen und unteren Gastrointestinaltrakts sollten Submukosa enthalten.

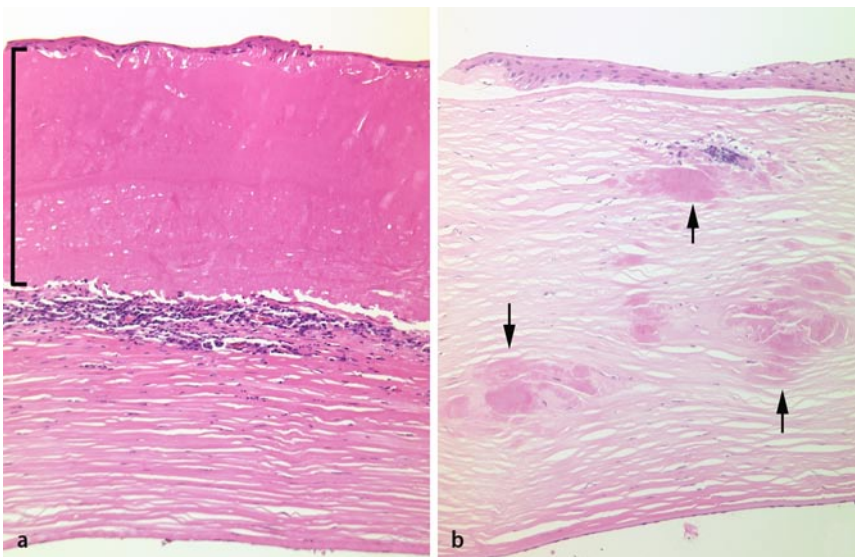
**Klassifikation**

Nach der Diagnosesicherung am kongorotgefärbten Schnitt muss das Amyloid klassifiziert werden, d. h. das abgelagerte Amyloidprotein muss identifiziert werden [25]. Damit kann die zugrunde liegende Erkrankung zugeordnet und die klinische Relevanz abgeschätzt werden. Es gibt keine zuverlässigen histomorphologischen Kriterien, die es erlauben, die verschiedenen Amyloidproteine voneinander zu unterscheiden. Die Unterscheidung in Kaliumpermanganat-resistente und -nichtresistente Formen ist angesichts der Vielfalt der Amyloidproteine unzureichend.

Es sind eine ganze Reihe spezifischerer Methoden entwickelt worden, die eine Identifikation des Amyloidproteins erlauben. Die Klassifikation der AA-Amyloidose stellt dabei in der Regel kein Problem dar, da paraffingängige monoklonale Antikörper kommerziell erhältlich sind und bei korrekter Anwendung und angemessenen Kontrollen AA-Amyloid praktisch immer korrekt klassifizieren (■ **Tab. 2**). Größere Schwierigkeiten bereitet die Klassifikation der AL-Amyloidosen und deren Abgrenzung zu den selteneren hereditären Amyloidosen [14]. Dies liegt vor allem daran, dass bei den AL-Amyloidosen die variable Region der



**Abb. 1** ◀ Amyloid im HE-gefärbten Schnittpräparat: **a** Herzmuskelbiopsie mit kardialer ATTR-Amyloidose. **b** Nierenbiopsie mit typischer, ausschließlich glomerulärer AFib-Amyloidose. **c** Magenbiopsie mit hochgradiger interstitieller AL-Amyloidose  $\lambda$ -Leichtkette-Subtyp. **d** Leberbiopsie mit hochgradiger perisinusoidaler AL-Amyloidose  $\kappa$ -Leichtkette-Subtyp. [Originalvergr. 100:1 (**b, c**) und 200:1 (**a, d**)]

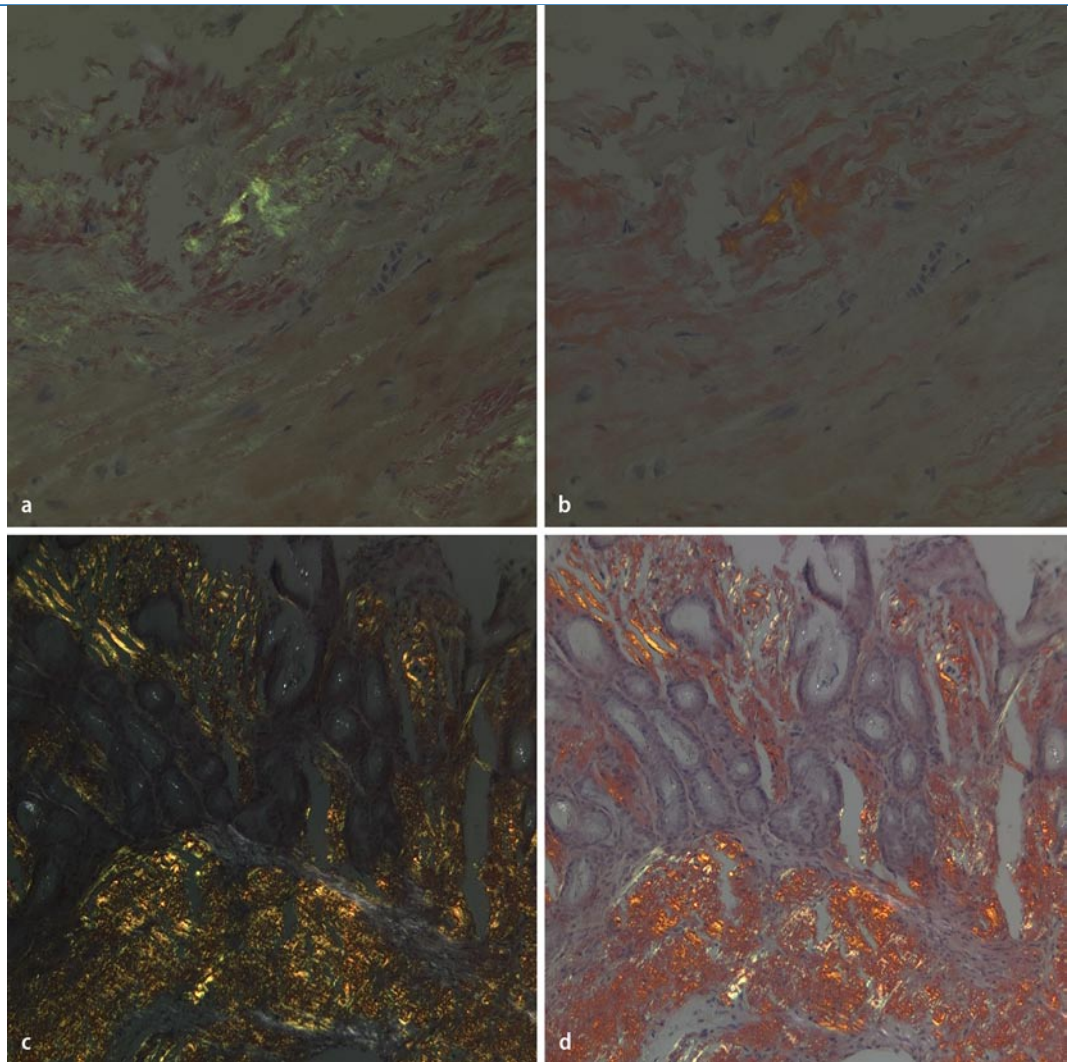


**Abb. 2** ▲ Korneale Amyloidosen im HE-gefärbten Schnittpräparat: Kornearesektate mit **a** subepithelialer Amyloidose (*Balken*) und **b** hereditärer AKer-Amyloidose im Korneastroma (*Pfeile*). (Originalvergr. 100:1)

Immunglobulin- $\lambda$ - oder - $\kappa$ -Leichtketten abgelagert wird und nur ein Teil der konstanten Region. Damit hat jeder Patient mit einer AL-Amyloidose sein „individuelles“ Amyloidprotein.

In zahlreichen Studien ist der Nutzen der Immunhistologie und Immunelektronenmikroskopie für die Klassifikation des Amyloids belegt worden (■ **Abb. 4 a–d**; [14, 26]). Da die Zahl der Amyloidproteine stetig gestiegen ist, stellt sich die Frage nach ihrer Relevanz für die klinische Pathologie. Viele Amyloidproteine treten nur streng lokal auf. Es ist nicht sinnvoll, diese Amyloidproteine bei einer systemischen Amyloidose zu überprüfen. Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten e.V. [25] schlägt deshalb als Faustregel vor, dass die häufigsten potenziell systemisch auftretenden Amyloidosen ausgetestet werden sollten. Hierzu zählen das AA-, AApoAI-, AFib-,

**Abb. 3** ▶ Amyloid im kongorotgefärbten Schnittpräparat: **a, b** Herzmuskelbiopsie mit kardialer ATTR-Amyloidose. **c, d** Magenbiopsie mit hochgradiger interstitieller AL-Amyloidose  $\lambda$ -Leichtkette-Subtyp. Der direkte Vergleich dieser 2 Fälle zeigt die unterschiedliche Intensität der anomalen Polarisationsfarbe, die nicht nur von der Dicke des Schnitts, sondern auch vom Amyloidtyp abhängt. Weiterhin illustrieren die Bilder **a** vs. **b** und **c** vs. **d** den für Amyloid typischen Farbumschlag, der bei leichtem Spiel mit dem Polarisator oder Analysator im spitzen Winkel beobachtet werden kann. [Kongorotfärbung und Polarisationsmikroskopie, Originalvergr. 100:1 (**c, d**) und 200:1 (**a, b**)]



AL-, ALys- und ATTR-Amyloid. Weiterhin sollte zu jeder immunhistologischen Färbung ein kongorotgefärbter Serienschnitt mitgeführt werden, der die Zuordnung des Amyloids in den immunhistologisch gefärbten Schnitten erleichtert. Die **Tab. 2** weist die eigenen, zur Klassifikation des Amyloids verwendeten Antikörper aus.

Die zweifelsfreie Identifikation des Amyloidproteins gelingt nur mit biochemischen Verfahren. Das Amyloidprotein muss aus dem Gewebe extrahiert und seine Primärstruktur sequenziert werden. Das gelingt in Einzelfällen sogar mit amyloidhaltigen, formalinfixierten und in Paraffin eingebetteten Gewebeproben. Wenn genügend Material vorliegt, werden biochemische Verfahren zum Erfolg führen. Sie sind jedoch bislang nicht für die klinische Routinediagnostik einsetzbar.

## Molekularpathologie

Der Einsatz molekularpathologischer Verfahren ist wichtig bei der Identifikation einer hereditären Amyloidose, wenn die Diagnose durch den histologischen Nachweis des Amyloids gesichert und das Amyloidprotein immunhistologisch oder proteinbiochemisch klassifiziert worden ist. Die Molekularpathologie ist *per se* nicht geeignet, die Diagnose einer Amyloidose zu stellen. Der Nachweis genomischer Mutationen gelingt an peripherem Blut und aus Paraffinmaterial. Vor Beginn der Untersuchungen sollte eine ausdrückliche Patienteneinwilligung vorliegen. **Tab. 3** fasst die bislang beschriebenen hereditären Amyloidosen zusammen.

## Differenzialdiagnosen

Die wichtigste Differenzialdiagnose des Amyloids ist die Immunglobulinleicht- und -schwerkettenablagerungskrankheit. Diese weist keine anomale Polarisationsfarbe auf und enthält keine Amyloid-P-Komponente. Weiterhin können Hyalinosen und Sklerosen gelegentlich im HE-gefärbten Schnittpräparat den Verdacht auf das Vorliegen von Amyloid erwecken. Dies lässt sich aber leicht durch die Kongorotfärbung ausschließen. Kollagen weist bei mangelnder Differenzierung der Kongorotfärbung gelegentlich eine grüne Polarisationsfarbe auf. Diese verschwindet jedoch bei Rotation des Objektträgers und zeigt außerdem die kollagentypische Bänderung. Bei einer subepithelialen Hyalinose in Dickdarmbiopsaten sollte im Umkehrschluss nicht nur an eine kollagene Kolitis gedacht werden, son-

**Tab. 2** Für die immunhistologische Klassifikation des Amyloids eingesetzte Antikörper

Antikörper	Kommerziell (K)/nichtkommerziell (N)	Mono- (M)/polyklonal (P)	Hersteller/für die Herstellung der Antikörper verwendete Peptide
Amyloid-P-Komponente	K	P	DakoCytomation, Glostrup, Dänemark
AA-Amyloid	K	M (Klon mc <sub>1</sub> )	DakoCytomation, Glostrup, Dänemark
Aβ-Amyloid	K	M (Klon 6F/3D)	DakoCytomation, Glostrup, Dänemark
β <sub>2</sub> -Mikroglobulin	K	P	Novocastra, Newcastle upon Tyne, England
Calcitonin	K	M (Klon SP17)	Thermo Fisher Scientific, USA
hDYSF5a (Dysferlin)	N	P	NH <sub>2</sub> -CTTPRKLPSRPPHY-CONH <sub>2</sub>
hDYSF-5b (Dysferlin)	N	P	NH <sub>2</sub> -CRKRSAPTSRKLSDK-CONH <sub>2</sub>
hDYSF-6 (Dysferlin)	N	P	NH <sub>2</sub> -AGQTKRTRIHKGNCS-CONH <sub>2</sub>
Gelsolin	K	M (Klon GS-2C4)	Sigma-Aldrich, Deisenhofen
Insulin	K	M (HB125)	BioGenex, USA
Lactoferrin	K	P	DakoCytomation, Glostrup, Dänemark
λ-Leichtkette	K	P	DakoCytomation, Glostrup, Dänemark
AL1 (λ-Leichtkette)	N	P	Native AL <sub>λVI</sub> Amyloidproteine [3]
AL3 (λ-Leichtkette)	N	P	NH <sub>2</sub> -ISCSGSSNIGSNTV-CONH <sub>2</sub> und NH <sub>2</sub> -QRPSGVPDRFSGSKSGTS-CONH <sub>2</sub> [17]
AL7 (λ-Leichtkette)	N	P	NH <sub>2</sub> -CLFPPSSEELQANKATLV-CONH <sub>2</sub>
κ-Leichtkette	K	P	DakoCytomation, Glostrup, Dänemark
AK1 + AK2 (κ-Leichtkette)	N	P	NH <sub>2</sub> -CQMTQSPSSLSASVGD-CONH <sub>2</sub>
AK3 + AK4 (κ-Leichtkette)	N	P	NH <sub>2</sub> -CFIFPPSDEQLKSGTA-CONH <sub>2</sub>
Fibrinogen	K	P	DakoCytomation, Glostrup, Dänemark
Fib1 (Fibrinogen)	N	P	NH <sub>2</sub> -EKVTSGSTTTTTRRSC-CONH <sub>2</sub>
Fib2 (Fibrinogen)	N	P	NH <sub>2</sub> -CQNLAQQIQRNPVLIT-CONH <sub>2</sub>
Fib3 (Fibrinogen)	N	P	NH <sub>2</sub> -EKVTSGSTTTTTRRSC-CONH <sub>2</sub> und NH <sub>2</sub> -CQNLAQQIQRNPVLIT-CONH <sub>2</sub>
Apolipoprotein A-I	N	P	NH <sub>2</sub> -DEPPQSPWDRVKDLAC-CONH <sub>2</sub> und NH <sub>2</sub> -CVLKDSGRDYVSQFEG-CONH <sub>2</sub> [9]
Apolipoprotein A-II	K	P	Bioscience International, USA
Transthyretin (syn.: Prealbumin)	K	P	DakoCytomation, Glostrup, Dänemark
Lysozym	K	P	DakoCytomation, Glostrup, Dänemark

dern auch an die Möglichkeit einer Amyloidose. Amyloid lagert sich im Dickdarm gelegentlich unterhalb des Oberflächenepithels ab.

### Prognose und prädiktive Faktoren

Die Prognose hängt vom Amyloidtyp ab, davon, ob es sich um eine lokale oder systemische Krankheit handelt und welches Stadium die Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose aufweist, z. B. mit oder ohne kardiale Beteiligung. Die Klassifikation des Amyloids lenkt auch die Therapie [25].

Darüber hinaus gibt es zurzeit keinen klinisch-pathologisch etablierten Marker für die Abschätzung der Prognose und Therapie-Response (Prädiktion) systemischer Amyloidosen.

### Eigene Erfahrungen der vergangenen drei Jahre

In den vergangenen 3 Jahren wurden 658 Einsendungen von 621 Patienten zur referenzpathologischen Untersuchung an das Institut für Pathologie der Charité mit der Fragestellung Diagnosesiche-

rung und Klassifikation des Amyloids geschickt. Der weitaus größte Teil der Einsendungen stammte aus dem Gastrointestinaltrakt einschließlich Leber [235 (36%) Fälle], gefolgt von Herz [145 (22%)], Urogenitaltrakt und Niere [65 (10%)], Kopfhals-Region [51 (8%)], Atemwege und Lunge [47 (7%)] sowie Haut und Unterhautfettgewebe [40 (6%)]. 75 (11%) der Einsendungen stammten aus den verschiedensten, oben nicht aufgeführten anatomischen Regionen, einschließlich muskuloskelettales System und Nerven. In 70 (11%) eingeschickten Proben wurde kein Amyloid nachgewiesen.

Bei allen Einsendungen mit gesicherter Amyloidose erfolgte eine immunpathologische Untersuchung zur Klassifikation des Amyloids wie vorher beschrieben [14]. Die AL-Amyloidose (371 Fälle) war mit Abstand die am häufigsten klassifizierte Amyloidose. In 238 Fällen lag eine AL-Amyloidose λ-Leichtkette vor, in 93 eine AL-Amyloidose κ-Leichtkette, und in 40 Fällen ließ sich die AL-Amyloidose nicht weiter subtypisieren [AL-Amyloid (n. o. s.)]. An 2. und 3. Stelle folgten die ATTR- (96 Fälle) und die AA-Amyloidose (32 Fälle). Zu den seltenen Amyloidosen zählten 7 Fälle mit AApoAI-Amyloidose [7], 4 Fälle mit AFib-Amyloidose [6], 4 Fälle mit AIns-Amyloidose [32], 2 Einsendungen eines Patienten mit Aβ<sub>2</sub>M-Amyloidose, 2 mit Aβ-Amyloid und ein Fall mit ALac-Amyloid. Bei 24 (4%) Einsendungen konnte das Amyloid immunpathologisch nicht klassifiziert werden. Entweder war die Menge des noch verfügbaren Amyloids zu gering oder die immunpathologische Untersuchung erlaubte keine zweifelsfreie Klassifikation.

Insgesamt fiel auf, dass Amyloid häufiger bei Männern als bei Frauen auftritt. Das Geschlechtsverhältnis betrug bei der AA- und AL-Amyloidose jeweils 1,4:1 (m:w) und bei der ATTR-Amyloidose sogar 3:1 (m:w).

Die molekularpathologischen Untersuchungen wiesen bislang in 17 (34%) von 50 untersuchten Fällen mit ATTR-Amyloidose eine Keimbahnmutation im Transthyretin-Gen nach [5]. Diese Patienten waren im Durchschnitt 62,5 Jahre alt (Umfang 38–83 Jahre) und signifikant jünger als Patienten ohne Keimbahnmutation (72,4 Jahre, Umfang 62–

<b>Tab. 3 Hereditäre lokale und systemische Amyloidosen. (Mod. und ergänzt nach [1, 16, 30])</b>			
<b>Protein</b>	<b>Mutation</b>	<b>Klinik</b>	<b>Geographische Verteilung</b>
Apolipoprotein A-I	p.G26R	Periphere Neuropathie, Nephropathie, peptische Ulzera	Iowa (USA)
		Nephropathie, Leberversagen	Irland, USA
	p.W50R	Nephropathie	England
	p.L60R	Nephropathie	England
	p.L60_F71delinsVT	Leberversagen	Spanien
	p.L64P	Nephropathie	Italien
	p.G70_W72del	Nephropathie	Südafrika
	p.N74fs	Gastrointestinaltrakt, Nephropathie	Deutschland
	p.L75P	Infertilität und hypergonadotroper Hypogonadismus	Italien, USA
	p.L90P	Kardiomyopathie, Dermatopathie, Larynx	Frankreich
	p.K107del	Kardiomyopathie	
	p.A154fs	Nephropathie	Deutschland
	p.L170P	Larynx	Deutschland
	p.R173P	Kardiomyopathie, Dermatopathie, Larynx	USA
	p.L174S	Kardiomyopathie	Italien
	p.A175P	Larynx	
p.L178H	Kardiomyopathie, Dermatopathie, Larynx	Frankreich	
Apolipoprotein A-II	p.Stop78G	Nephropathie	USA
	p.Stop78S	Nephropathie	USA
	p.Stop78R	Nephropathie	USA, Russland
Cystatin C	p.L68Q	Zerebrale Hämorrhagien	Island
Dysferlin	p.G299R	Muskeldystrophie	Deutschland
	p.G299W	Muskeldystrophie	Deutschland
	c.1285-2 A>G	Muskeldystrophie	Arabien
Fibrinogen	p.D517_T522delinsQS	Nephropathie	Korea
	p.T522fs	Nephropathie	Frankreich
	p.S524fs	Nephropathie	USA
	p.E526V	Nephropathie	Amerikaner irischer Herkunft
		Nephropathie/Neuropathie	Portugal
		Nephropathie	Kanadier polnischer Herkunft
		Nephropathie	Großbritannien
	p.E540V	Nephropathie	Deutschland
	p.R554L	Nephropathie	Mexikaner peruanischer Herkunft
		Nephropathie	Frankreich
Nephropathie		Afroamerikaner	
Lysozym	p.I56T	Nephropathie, Hautpetechien, gastrointestinale Blutungen	England
	p.F57I	Nephropathie	Kanadier italienischer Herkunft
	p.W64R	Nephropathie, okuläres und orales Sicca-Syndrom, gastrointestinale Blutungen	Frankreich
		Gastrointestinale Blutungen	Italien
	p.D67H	Nephropathie, hepatische und gastrointestinale Blutungen	England
p.T70N/p.W112R	Nephropathie, gastrointestinale Blutungen	Deutschland [24]	
Transthyretin	>100	Periphere Neuropathie, Kardiomyopathie, Nephropathie, Glaskörpertrübungen	Weltweit
Gelsolin	p.D187N	Neuropathie, gittrige Hornhautdystrophie	Finland, USA, Japan
	p.D187Y	Neuropathie, gittrige Hornhautdystrophie	Dänemark, Tschechoslowakei
Onkostatin-M-Rezeptor		Hereditäre kutan-limitierte Amyloidose	Südamerika, Taiwan, Südostasien, Deutschland (Babilas et al., dieses Heft)



Tab. 3 (Fortsetzung)

Protein	Mutation	Klinik	Geographische Verteilung	
TGFBI <sup>a</sup>	pR124C	Gittrige Hornhautdystrophie		
	p.A546D + p.P551Q			
	p.L518P			
	p.P501T			
	p.T538R			
	p.N622H			
	p.H626R			
	p.L527R			
	p.F540S			
	p.N544S			
	p.A546T			
	p.F547S			
	p.L527R			
	p.G623D			Korneale Amyloidose
	p.P551Q			
p.A546D	Gittrige Hornhautdystrophie und polymorphe korneale Amyloidose			
p.F540del				
TROP2 <sup>b</sup> (M1S1)	c.520_521insC	Familiäre subepitheliale Amyloidose der Kornea	Afrika, Europa, Indien, USA	
	c.799_800insCCACCGCC			
	c.632delA			
	c.870delC			
	c.1117delA			
	p.M1R			
	p.Q118X			
	p.Q118E			
	p.C119S			
	p.S170X			
	p.V194E			
	p.Q207X			
	(p.L258-liter261)del			
	p.L308R			

<sup>a</sup>TGFBI, transforming growth factor, beta-induced“; syn.: Keratoepithelin. <sup>b</sup>TROP2: „tumor-associated calcium signal transducer 2“.

85 Jahre). Bei allen Patienten mit AApoAI- und AFib-Amyloidose konnte molekularpathologisch eine Keimbahnmutation nachgewiesen werden [6, 7]. Bei 4 Patienten mit AApoAI-Amyloidose lagen bislang unbekannte Mutationen des ApoAII-Gens vor [7].

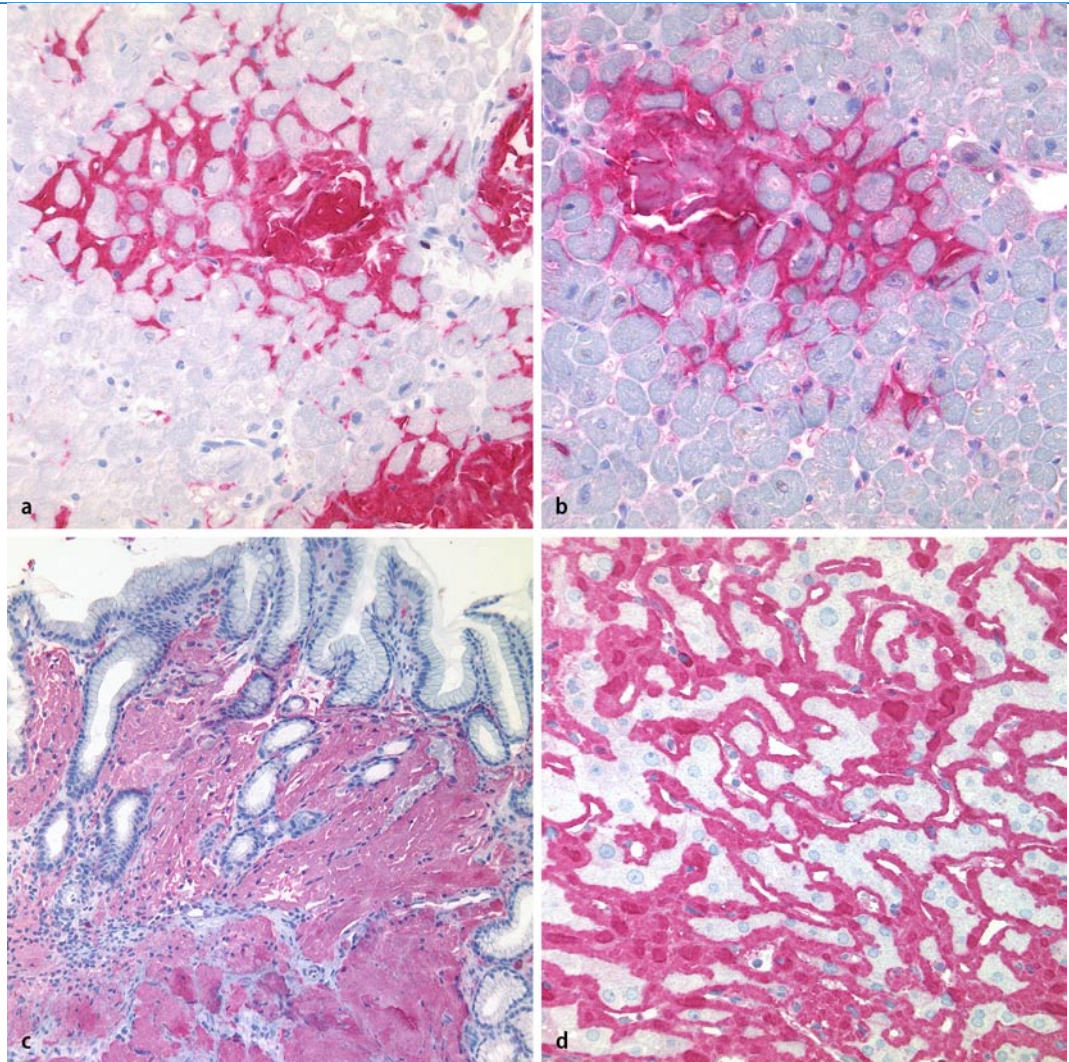
Lachmann et al. haben in ihrem 2002 veröffentlichten Kollektiv in 10% der Fälle mit Amyloid eine hereditäre Amyloidose diagnostiziert [18]. Extrapolieren wir die Ergebnisse unserer bisherigen molekularpathologischen Untersuchungen (bislang konnten nur 50 von 96 Fällen mit ATTR-Amyloid molekularpathologisch untersucht werden) auf das Gesamtkollektiv

von 588 Einsendungen mit referenzpathologisch gesicherter Amyloidose, so errechnen wir für unser Kollektiv aktuell eine relative Häufigkeit hereditärer Amyloidosen von 7%. Wir können zurzeit nicht ausschließen, dass noch weitere seltene hereditäre Amyloidosen im Kollektiv vorliegen. Hierzu laufen weiterführende Studien.

**Fazit für die Praxis**

**Der frühzeitige Nachweis einer Amyloidose stellt unverändert eine Herausforderung dar. Da Amyloidosen kein spezifisches klinisches Erscheinungsbild ha-**

**ben, ist es oft der Pathologe, der erstmals die Diagnose an einem Biopsat oder Resektat stellt. Bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen einer Amyloidose bieten sich verschiedene Biopsieverfahren an. Grundsätzlich unterliegen alle Probennahmen einem unterschiedlich großen Risiko des Probensammelfehlers, und der fehlende Nachweis von Amyloid schließt das Vorliegen einer Amyloidose nicht aus. Die polarisationsoptische Auswertung des kongorotgefärbten Schnittpräparates ist der Goldstandard für den Nachweis des Amyloids, das anschließend klassifiziert werden muss. Inzwischen sind auch molekularpatholo-**



**Abb. 4** ▶ Immunhistologische Klassifikation des Amyloids: Die kardiale AT-TR-Amyloidose verhält sich immunreaktiv für Amyloid-P-Komponente (a) und Transthyretin (b). Die gastrale AL-Amyloidose  $\lambda$ -Leichtkette zeigt eine kräftige homogene Immunreaktion mit dem AL7-Antikörper (c) und die hepatische AL-Amyloidose  $\kappa$ -Leichtkette mit dem kommerziell erhältlichen Anti- $\kappa$ -Leichtkette-Antikörper (d; s. Tab. 2). [Originalvergr. 100:1 (c) und 200:1 (a, b, d)]

gische Zusatzuntersuchungen ein fester Bestandteil der klinisch-pathologischen Amyloiddiagnostik geworden und haben in Deutschland zur Identifikation zahlreicher hereditärer Amyloidosen geführt, teilweise mit bis dahin unbekanntem Keimbahnmutationen.

### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. C. Röcken



Institut für Pathologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin  
Charitéplatz 1, 10117 Berlin  
christoph.roecken@charite.de

**Danksagung.** Die Autoren danken Frau Margrit Möller-Schubotz für die sorgfältige Pflege des Amyloidregisters sowie allen Pathologinnen und Pathologen, die uns Fälle zur Klassifikation zugeschickt haben. Besonderer Dank gilt auch Professor Loy (Berlin) und Professor Herbst (Berlin) für die Zusage des Falles mit subepithelialer kornealer Amyloidose (s. Abb. 2 a, b). Die Studien von C.R. und M.E. werden von der Europäischen Union finanziell unterstützt (EU FP6 EURAMY).

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur

1. Benson MD (2003) The hereditary amyloidoses. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 17:909–927
2. Bergstrom J, Gustavsson A, Hellman U et al (2005) Amyloid deposits in transthyretin-derived amyloidosis: Cleaved transthyretin is associated with distinct amyloid morphology. *J Pathol* 206:224–232
3. Bohne S, Sletten K, Menard R et al (2004) Cleavage of AL amyloid proteins and AL amyloid deposits by cathepsins B, K, and L. *J Pathol* 203:528–537
4. Carrell RW, Lomas DA (1997) Conformational disease. *Lancet* 350:134–138
5. Eriksson M, Büttner J, Todorov T et al (2009) Prevalence of germline mutations in the TTR gene in a consecutive series of surgical pathology specimens with ATTR amyloid. *Am J Surg Pathol* 33:58–65
6. Eriksson M, Schönland S, Bergner R et al (2008) Three German fibrinogen Aalpha-chain amyloidosis patients with the p.Glu526Val mutation. *Virchows Arch* 453:25–31
7. Eriksson M, Schönland S, Yumlu S et al (2009) Hereditary apolipoprotein AI-associated amyloidosis in surgical pathology specimens: Identification of three novel mutations in the APOAI-gene. *J Mol Diagn* (im Druck)

8. Gertz MA, Rajkumar SV (2002) Primary systemic amyloidosis. *Curr Treat Options Oncol* 3:261–271
9. Gregorini G, Izzi C, Obici L et al (2005) Renal apolipoprotein A-I amyloidosis: A rare and usually ignored cause of hereditary tubulointerstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol* 16:3680–3686
10. Howie AJ, Brewer DB (2009) Optical properties of amyloid stained by Congo red: History and mechanisms. *Micron* 40:258–301
11. Howie AJ, Brewer DB, Howell D et al (2008) Physical basis of colors seen in Congo red-stained amyloid in polarized light. *Lab Invest* 88:232–242
12. Ihse E, Ybo A, Suhr O et al (2008) Amyloid fibril composition is related to the phenotype of hereditary transthyretin V30M amyloidosis. *J Pathol* 216:253–261
13. Kazatchkine MD, Husby G, Araki S et al (1993) Nomenclature of amyloid and amyloidosis - WHO-IUIS nomenclature sub-committee. *Bull Who* 71:105–108
14. Kebbel A, Röcken C (2006) Immunohistochemical classification of amyloid in surgical pathology revisited. *Am J Surg Pathol* 30:673–683
15. Kisilevsky R, Lemieux L, Boudreau L et al (1999) New clothes for amyloid enhancing factor (AEF): Silk as AEF. *Amyloid* 6:98–106
16. Klintworth GK (2003) The molecular genetics of the corneal dystrophies—current status. *Front Biosci* 8:d687–d713
17. Kuci H, Ebert MP, Röcken C (2007) Anti-lambda-light chain-peptide antibodies are suitable for the immunohistochemical classification of AL amyloid. *Histol Histopathol* 22:379–387
18. Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE et al (2002) Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *N Engl J Med* 346:1786–1791
19. Linke RP (2000) Highly sensitive diagnosis of amyloid and various amyloid syndromes using Congo red fluorescence. *Virchows Arch* 436:439–448
20. Lundmark K, Westermark GT, Nystrom S et al (2002) Transmissibility of systemic amyloidosis by a prion-like mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:6979–6984
21. Lundmark K, Westermark GT, Olsen A et al (2005) Protein fibrils in nature can enhance amyloid protein A amyloidosis in mice: Cross-seeding as a disease mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:6098–6102
22. Merlini G, Bellotti V (2003) Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 349:583–596
23. Puchtler H, Sweat F, Levine M (1962) On the binding of Congo red by amyloid. *J Histochem Cytochem* 10:355–364
24. Röcken C, Becker K, Fändrich M et al (2006) AL amyloidosis caused by compound heterozygosity in exon 2 (Thr70Asn) and exon 4 (Trp112Arg) of the lysozyme gene. *Hum Mutat* 27:119–120
25. Röcken C, Ernst J, Hund E et al (2006) Interdisziplinäre Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der extrazerebralen Amyloidosen. *Dtsch Med Wochenschr* 131:S45–S66
26. Röcken C, Schwotzer E, Linke RP et al (1996) The classification of amyloid deposits in clinicopathological practice. *Histopathology* 29:325–335
27. Schmidt HHJ, Pröpsting MJ, Manns MP (1999) Familial amyloidosis. *Internist* 40:493–501
28. Solomon A, Richey T, Murphy CL et al (2007) Amyloidogenic potential of foie gras. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:10998–11001
29. Sorby R, Espenes A, Landsverk T et al (2008) Rapid induction of experimental AA amyloidosis in mink by intravenous injection of amyloid enhancing factor. *Amyloid* 15:20–28
30. Stix B, Leber M, Bingemer P et al (2005) Hereditary lattice corneal dystrophy is associated with corneal amyloid deposits enclosing C-terminal fragments of kerato-epithelin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46:1133–1139
31. Westermark P, Benson MD, Buxbaum JN et al (2007) A primer of amyloid nomenclature. *Amyloid* 14:179–183
32. Yumlu S, Barany R, Eriksson M et al (2009) Localized insulin-derived amyloidosis in patients with diabetes mellitus: A case report. *Hum Pathol* (im Druck)

## Leitfaden zum Risikomanagement in Krankenhäusern veröffentlicht

„Schutz Kritischer Infrastruktur: Risikomanagement im Krankenhaus“ heißt ein neuer Leitfaden des Bundesamtes für Bevölkerungsschutz und Katastrophenhilfe (BBK), der dabei helfen soll, die Funktionsfähigkeit eines Krankenhauses in Krisensituationen sicher zu stellen. Um mögliche Gefährdungen in Krankenhäusern bereits im Vorfeld zu erkennen und Schäden durch vorbeugende Maßnahmen zu begrenzen, hat das BBK zusammen mit Medizinerinnen, Geisteswissenschaftlerinnen, Ingenieuren und Verwaltungsfachleuten Empfehlungen erarbeitet. Die kompakte, anwendungsorientierte Broschüre wendet sich an Entscheidungsträger und Sicherheitsfachleute in Krankenhäusern und enthält zahlreiche inhaltliche und methodische Hinweise, die den Anwender aktiv bei der Umsetzung eines Risikomanagement-Prozesses unterstützen. Eine CD-ROM mit weiteren Arbeitsmaterialien und Informationen liegt dem Leitfaden bei. Die Broschüre kann über die Seiten des BBK kostenfrei bezogen oder heruntergeladen werden.

*Quelle:*  
**Bundesamt für Bevölkerungsschutz und  
 Katastrophenhilfe, Bonn**  
[www.bbk.bund.de](http://www.bbk.bund.de)